THE RECOVERY KERNEL

Ọnụọgụgụọ maaka nke sayensị ụbụrụ.

ΔFosB

MOLEKUL ỌDỤ.

Usoro, Genetics, Nnyocha, na Oge Ọkpụkpụ - Mbipụta nke Abụọ.

⚠ Ọrụ zuru ezu iji belata ọgụgụ ahụ na ịmụta, ọ bụghị ndụmọdụ ahụike ma ọ bụ nyocha nke akụrụngwa.

Kpọọ 112 ma ọ bụ kwụọ 08062106493.

Otu akụkọ gbasara ihe ị ga-eme tupu ịmalite.

Nke a bụ mbipụta nke abụọ nke ntuziaka a, emepụtala ya site na mmelite ọzọ, na-enye nkọwa zuru oke banyere usoro kemikalụ, na nlezi genetics nke nwere mmetụta n'ime ọdịnihu nke ΔFosB (ma ọ bụghị genetics nke panel gene nke ndị mmadụ na-enwekarị ike iji), nkebi banyere ihe DNA na nlezi epigenetic nwere ike ịgụta, na ihe ọ naghi enwe ike ịgụta, na ajụjụ abụọ na-apụta mgbe niile na obodo ndị na-achọ ịgbake: ihe kpatara iji ọgwụ ọtụtụ ọnụ na-eme ka ọ ghọrọ ọrụ siri ike ịgbake na ọnọdụ mbụ, na ihe kpatara na mgbe ịgbake na-eme mgbe ọ dịla anya, ọ na-eweghachi ike ozugbo.

ΔFosB adịghị emetụta ya kpọmkwem na ụbụrụ mmadụ nke dị ndụ. Nke ọ bụla gbasara mbibi na mmebi ya sitere na nyocha ndị anụ ọhịa, nyocha nke iji akara viral-vector iji atụgharị gene, na ọtụtụ nyocha nke tissue mmadụ nke e wụpụrụ. Oge dị iche iche maka mmadụ ebe a bụ ihe atụ, nke a mara dị ka ihe atụ. Ebe a dị mma karịa na mbụ, ọ bụ n'ihi na sayensị dị n'okpuru ya bụ n'eziokwu na ọ dị mma karịa - ọ bụghị n'ihi na enweghị nsogbu.

Ihe nchọpụ.

Ekwenyela na ihe atụ ndị eji n'akụkọ ihe omume niile nke Recovery Kernel akwadoro ebe a.

- ECHETARA – amụma siri ike, na-agbanwegharị, na-ekwe omume (karịsịa n'ihe gbasara ụdị anụmanụ maka ΔFosB n'ụzọ pụrụ iche; amụma nke ndị mmadụ echekwara mgbe e kwuru).
- Otu ihe atụ—ebe e nwere data na-adịgide adị, ma ọ bụ nlegharị, nke na-egosi otu ebe.
- EMERGING — ọ dị n'ọdịnihu, na mbido, ọ naghi abụrịrị ihe niile na-ekwenye.
- AUTHOR/SYSTEM EXPERIENCE — usoro eji n'ime usoro a; tụlee ya dị ka ihe a na-ewu echiche, ọ bụghị eziokwu.
- Ị nọghị naanị.
- NOT ESTABLISHED — emepụtala ya, mana enweghị ụkpụrụ nyocha dị ukwuu.

1. Kedu ihe ΔFosB bụ n'ezie — usoro ọrụ ya, n'ụzọ zuru ezi.

[EMETỤTA] (ihe atụ anụmanụ; ụzọ a maara nke ọma na akwụkwọ ndụ akwụkwọ gbasara sayensị ụbụrụ na mmetụta na nke Eric Nestler na ndị otu ya rụrụ).

ΔFosB bụ ụdị FOSB gene nke echere, ọ na-arụ ọrụ dị ka onye na-achịkọta ihe, bụ́ ihe protein nke na-agbanwe gene ndị ọzọ ka ha gbanye ma ọ bụ gbanyuo, na ọ na-adịkarị na nucleus

accumbens, dorsal striatum, na hippocampal dentate gyrus. Ebe ọ na-agbakọta ọtụtụ mgbe, ọ bụghị ịlaghachi na ọnọdụ mbụ mgbe ọ bụla, ọ bụ n'ihi ihe atụ abụọ na-esinụta:

- Ịgbakwunye na-ewepụ ọnụ ụzọ pụrụ ịpụ. N'okpuru mmetụta na-agbanwegharị, usoro nkwụnye (na-agafe mmụba nke receptor D1 dopamine, usoro Activin/ALK4, na complex protein SMAD3–PCBP1) na-eme ka pre-mRNA FOSB gbakwunye iche iche, dị iche na otu ọ na-agbakwunye n'ụzọ nkịtị. Protein ΔFosB nke na-abụta bụ na ọ nọghị na akụ C-terminal nke FosB zuru ezi na-eji iji akwụsị ya ngwa ngwa site na usoro ubiquitin-proteasome. N'enweghị akụ ahụ, ΔFosB na-adị ogologo karịa protein ya, mana ọ ka na-adị mfe ịgbasa n'oge a.
- Phosphorylation na-eme ka ọkpọkọ mepere. Casein Kinase 2 (CK2), enzyme nke na-arụ ọrụ mgbe niile na ụbụrụ, na-agbakwunye phosphate group na akụụ dị iche — Serine 27 — nso na akụụ ahụ dị n'ihu nke protein ΔFosB. Nke a na-agbanwe ụdị protein ahụ nke ukwuu, na-eme ka ọ gbochie ụzọ ndị ọzọ niile nke ga-adị na-ebute ya mmebi. Ụdị a emepụtara site na phosphorylation bụ isoform nke dị n'ụdị 35–37 kDa nke na-amụba mgbe enwere mmụọ ọgwụ ugboro ugboro, na na-adị ogologo oge mgbe mmụọ ọgwụ otu ahụ ga aghachikara.

Onyeji anya dị n'okpuru a na-egosi ọdịiche dị n'etiti ha.

Isoform.	Ọdịdị mmiri.	Kedu ihe mere ya dị otu a?	Ọchịchị ọdịda.	Nkwụsị.
FosB zuru ụkpụrụ.	~50 kDa	Ọ na-echekwa ụdọ abụọ nke degron na njedebe C.	Ụkwụzi na-ezigochi C-terminal degrons site na usoro ubiquitin-proteasome.	Oge dị adị.
ΔFosB na-enweghị phosphate.	~33 kDa	Ụdị mmezi dị iche na mpaghara exon-4/intron-4 na-ewepụ akụkụ C-terminal degron, mana Ser27 adịghị na-ekpuchie.	Mmebi nke protinaso site na mpaghara N-terminal nke emepụtara.	Eleghị.
Phosphorylated ("stable") ΔFosB.	~35–37 kDa	Casein Kinase 2 (CK2) na-apụtara Ser27, na-agbanwe ụdị protein ahụ nke ọma iji gbochie ụzọ ndị ọzọ nke ịgbasa ya.	Ọ na-adịgide naanị, ọ bụrụ na e jiri phosphate.	Ọ na-adịgide - na-amụba site n'oge ọtụtụ izu nke enweghị mmetụta, yana ọ nwere ike ịdị na-apụta ruo izu ole ma ọ bụ ọnwa abụọ ka mmetụta ahụ kwụsịrị n'ime nyocha ndị e mere na anụmanụ.

Nke kpatara ihe: ΔFosB adịghị na-arụ ọrụ n'ihi na ọ na-emepụta ọtụtụ, mana mmepụta mRNA na-adịkarị ngwa ngwa mgbe usoro ọgwụ kwụsịrị. Ọ na-arụ ọrụ n'ihi na, mgbe ọ na-eme ka ọ pụta, ọ na-adịghị na-eme ka ahapụ ya dị ka ọ na-eme n'ụzọ nkịtị. Nke a na-akpọghị ya "ịgbake," na-abụkarị ihe gbasara oge dị mkpa iji wepụ protein nke emepụtara pụrụ iche iji gbochie ya ịhapụ ngwa ngwa.

2. Mmetụta FosB na ndepụta ihe ndị na-enyere aka na usoro nrụzi.

"Ọdịmma ntinye" na-atụle ike nke dopamine, ọsọ nke ọ malite, na ọnụọgụ ọkacha mma nke ịgbakwunye - ihe atọ nke akwụkwọ nyocha na anụmanụ na-ejikọta na ọkwa nke ΔFosB na-akpata.

Ọgwụ / Omume	Mpempe akụkọrịta na-ebufe ΔFosB.	Induction nke mmekọrịta.	Akụkọ.
Mmanya.	Mmụọ GABA/glutamate na dopamine na-agba ọsọ na-agba ọsọ site na iji ihe ndị a na-eji n'ụzọ zuru oke.	Oke – Ọkè dị elu (dabere na oge na usoro).	EMEBIDO.
Kokain.	Ogeji kpọrọ kpọrọ na-egbochi DAT; nnụ ọgwụ dopamine na-erubeghị na-agba ọsọ.	Ọ dị elu.	EMEBIDO.
Kokain na-acha ọbara.	Ọ na-arụ ọrụ yiri cocaine, na-erute ahụ n'ime sekọnd 8 site na ịgba.	Ọrụ dị oke elu – oge ọ malitezu na-adị ngwa, ọ na-ebuli ọrụ ahụ ngwa ngwa.	EMEBIDO.
Methamphetamine.	DAT/NET reversal — mmepụta dopamine, ọ bụghị naanị nkwụsị n'ịnweta.	Ọ dị oke elu.	EMEBEE.
MDMA	Mmepụta serotonin dị ukwuu + mmepụta dopamine dị nwayọọ.	Ihe omume serotonin na-emetụta ahụ nwere ike belata mgbe ị na-eji ọgwụ.	Ọ ga-adị.
Ụtụtụ.	Mmụba nke receptor nicotine site n'ime usoro nke na-eme ka a na-eji ọgwụ ahụ ugboro ugboro (10-20 ugboro n'ụbọchị).	Ime ngwa ngwa na-ekwe nkwa maka obere ike nke ọ bụla.	EMEBIDO.
Heroin / ọgwụ analgesic nke dọkịta nyere.	Ọnụ ọgwụ opioid na-agbanwe ọrụ nke ndị neuron dopamine na VTA.	Moderate–High	EMEBEE.
Fentanyl.	Ọ bụ otu ụzọ dị ka heroin, mana ọ dị oke ike na ọ na-ebutere ngwa.	Ọ dị elu.	Ọ ga-adị.
Benzodiazepines.	GABA-amụba; mmechi dopamine na-adịghị njikọ.	Ọdịmma dị ala - dị n'etiti.	Na-apụta.
Cannabis (THC)	Ọnụ ọgụgụ CB1 na-ewepụ mmezi nke ndị neuron dopamine VTA.	Ọdịmma dị ala - nke dị n'etiti.	Na-apụta.
Ketamine.	NMDA antagonism; mmetụta na dopamine adịghị dị otu eji na ihe na-agba ume.	Ọdịmma dị ala - dị n'etiti.	Na-apụta.
GHB	GABA-B agonism; mmetụta dopamine adịghị njikọta na dị mfe.	Ọdịmma dị ala - dị n'etiti.	Na-apụta.
Kratom.	Ọnụ ọgwụ mu-opioid na-arụ ọrụ dị ka onweghari na doses dị elu.	Nkezi ala - Nkezi (dabere	Na-apụta.

Ọgwụ / Omume	Mpempe akụkọrịta na-ebufe ΔFosB.	Induction nke mmekọrịta.	Akụkọ.
		na dosage).	
Mephedrone (4-MMC)	Ọdịdị nke na-ewepụta DAT/NET/SERT, dị ka cocaine, mana na-adị ogologo.	Ọ dị elu - oge ndụ dị mkpụrụ ndụ na-adị nwayọọ na-ebute ọtụtụ mgbe ịńụ.	Na-apụta.
Methedrone (bk-PMMA / 4-MeO-methcathinone)	Nke yiri mephedrone n'ụdị; ọdịmma SERT nke na-arụ ọrụ nke ukwuu, mana ọ nwekwara ọrụ DAT dị ala.	Ọ nwere obere mmetụta dopamine karịa mephedrone, mana ọ dị mkpa ịgba ya ọtụtụ ugboro.	Ọ dịkarịa mma.
Ịgba oge / egwuregwu / ụdị ọrụ ndị ọzọ na-adịgide adị.	Usoro mmepụta ọ joyu ahụ ahụ, nke na-arụ ọrụ site n'ike nke usoro nkwụnye ụgwọ na-agbanwe agbanwe, ọ bụghị site n'ihe kemị.	Ọkwaetiti – dị elu, na-eji ọtụtụ oge.	ECHETARA (ihe omume nwere ihe ndụ, usoro nkwụnye ego).
Nri na-adị nnọọ mma / shuga.	Ị na-eri nri na-adị elu na shuga na-adị elu na-adị elu na-adị na-adị, na-eme ka akara ΔFosB ahụ dị na accumbens dị otu ahụ dị ka nyocha ndị ọgwụ.	Moderate	Ọ ga-adị.

Methedrone adịghị ewekwaghị nyocha pụrụ iche gbasara ΔFosB; ozi gbasara ya etụtala site n'aka nke ọzọ, site n'ọkwa ya dị ka cathinone, ọ bụghị site n'akaụkọzi dị ọcha.

Oge nke ịtụgharị ihe – ihe data na-egosi n'eziokwu.

Ọ dịghị mmanụ oge nke ΔFosB nwere ike ịkọwa n'onye mmadụ dị ndụ. Oge ọ bụla dị n'okpuru sitere n'ọkpụkpụ anụ ahụ nke anụmanụ ma ọ bụ n'ụfọdụ nlele ndị mmadụ nke e mepụtara mgbe mmadụ nwụrụ. Ọ dị mma ịlebara ya anya dị ka akwụkwọ maka ihe omume dị n'ime ahụ, ọ bụghị dị ka ihe atụ maka oge ọ ga-eriịta onye.

Ọkwa.	Kedu ihe na-eme n'ụkpụrụ ahụ?	Oge dị mkpụrụ.	Akụkọ.
Ọdịda mmụọ dị oke.	ΔFosB na-enweghị phosphate na-apụta mgbe otu ihe omume; ọ dị obere oge, na-apụ n'ọdụ.	Eleghara ụbọchị.	EMEBEE.
Nkwụsiwo.	Enweghị mmetụta ugboro ugboro na-emepụta ΔFosB, nke a na-eji CK2-phosphorylate, na-enweghị degron, na-adịgide, na-egbochi mmebi site na proteasom.	Ọ na-eto n'ime ụbọchị ma ọ bụ izu site na iji ya ugboro ugboro.	EMEBEE.
Ọnọ ọkụ kachasị.	Enweghị mbelata, enwere mmụọ zuru ezu.	Izu 2-4 ma ọ bụ karịa nke iji ya ugbuọ ugbu; ọ na-eto n'oge na-eto n'oge, dabere na oge/ihe eji.	O kwesịrị.
Mgbakwunye	Ọdịnihu nke FOSB na-ebelata n'ime ụbọchị	Eleghị ụbọchị 24-	O yiri ka.

Ọkwa.	Kedu ihe na-eme n'ụkpụrụ ahụ?	Oge dị mkpụrụ.	Akụkọ.
mRNA kwesịrị ịkwụsị mgbe eji ya oge ọzọ.	otu, mgbe emechara ya. Ọ dịghịzi enweta ihe ọhụrụ.	48.	
Mmụba protein na-ebelata.	ΔFosB nke emi emi na-adịgide adị na-emefu n'ọhịa nucleus accumbens na striatum, ọ bụrụ na ịmepụta ya ahụ ekwesịbeghị.	Izii ga-adị n'ime ụzu ole na ole; a pụrụ ịhụ ya n'ime akpụkpụ ahụ nke mmadụ mgbe ọ nwụrụ, ụbọchị ole na ole ka ọ nwụchara, nke gosiri na ọ nwere ike adị ogologo oge.	Ọ bụ ihe zuru ezu.
Mmụọ nke akụkụ ahụ / nke chromatin.	Mgbanwe na ọnụọgụ dendrite spine na mgbanwe chromatin (lee Nkebi 4) na-adị ogologo karịa oge protein ahụ na-adị.	Enwere ike ịgbaso ọnwa ndị ahụ karịa oge nke a pụrụ ịkọwa site na mgbanwe na FosB na ụdị anụmanụ.	Na-apụta.

Ọ bụ eziokwu na mgbanwe kacha ukwuu na protein FosB na-eme n'ime afọ abụọ mbụ mgbe onye ahụ kwụsịrị ihe. Mana - na nke a bụ akụkụ nke ọtụtụ nkọwa na-echefu echefu - ịkwepụ protein ahụ adịghị otu na ịgbaziteghari usoro ahụ. Ọdịiche a bụ ihe a na-atụkpu isi na nkebi ọzọ, na ọ dị mkpa karịa ihe ọ bụla ọzọ na ntuziaka a.

4. Chromatin nke na-adị ruo mgbe protein ahụ na-apụ.

[EMETỤTA] (ihe atụ anụmanụ)

Mgbe ΔFosB na-arụ ọrụ, ọ adịghị naanị na nucleus (isi cell), kama ọ na-akpata ihe ndị na-achọghị iji dezie akpụkpọ ahụ (chromatin) maka gene ndị a chọrọ, na ihe ndị a na-eme na-adị ogologo karịa oge ΔFosB na-arụ ọrụ.

- Na gene ndị ọ na-egbochi, dị ka c-fos, ΔFosB na-adabere na ebe AP-1 na-adị na promoter, wee na-akwakọba Histone Deacetylase 1 (HDAC1). HDAC1 na-ewepụ akụkụ acetyl site na histone tails dị nso (H3K9), wee na-eme ka akụkụ ahụ nke DNA ahụ gbanara na heterochromatin. Ọ na-eme ka ọ ghọọ nke ọma ịgbasa gene ahụ — ọ bụ nnweghachi nke na-adịgide ruo mgbe protein ΔFosB ahụ na-apụ.
- Na gene ndị a, ọ na-agbaso, gụnyere CDK5, receptor AMPA subunit GluA2 (GRIA2), na ARC — ΔFosB na-akwakọta BRG1, bụ isi akụkụ motor nke SWI/SNF chromatin-remodeling complex. BRG1 na-emepe chromatin na ebe ndị a, na nsonaazụ ya bụ mụba nke nwere ike ịhụ ya na ọnụ ọgụgụ dendritic spine na neuron ndị metụtara na circuit nke nụwa.

Nke a bụ aziza teknikal maka ihe ndị na-eto n'ime mgbanwe ahụ maara nke ọma: ọghere ahụ adịghị "echere" naanị n'ihi na ọchịchọ siri ike agbadata, na prọteen na-akpata ya, n'ụzọ zuru oke, emepụtala. Usoro ahụ emepụtala mgbanwe ahụ - ọtụtụ spines, ọdịiche na ntinye receptor, usoro chromatin dị iche na akụkụ ụfọdụ nke gene - na mgbanwe ahụ bụ akụkụ dị ogologo na dị ọdịnihu nke "ịlaghachi na ọnọdụ mbụ". Ọ bụkwa nkọwa ziri ezi maka Nkebi 8 na 10 dị n'okpuru.

Stabilizers — Kedu ihe di n'otu na ihe di iche.

Ihe niile dị na Nkebi 2 na-akpata mmụba nke ΔFosB site na usoro okwu nke na-agbanwe agbanwe - ọganihu na mbelata nke ọganihu receptor, nke na-emegharịgharị. "Stabilizers," n'ihe gbasara ihe a, bụ ọgwụ na ihe ndị na-abụnye na-arụ ọrụ, nke ma ọ bụ na-ezigbote usoro oke na mbelata ahụ site n'ike ha, ma ọ bụ na-akwado gburugburu kemikalụ ahụ na-adịghị emetụta ụzọ ọrụ ahụ n'ụzọ dị ọkè. Ọ dịghị otu ụkpụrụ ọ bụla n'ime ụdị ndị a na-emezi mmụba nke ΔFosB nke dị adị - ọ dịghị ihe ọ bụla dị na ntuziaka a na-eme nke ahụ ngwa ngwa karịa oge. Ihe ha nwere ike ime n'ụzọ dị mma bụ ịgbochi ịgbakwunye ya, ma ọ bụ ịgbochi sistemu ndị ọzọ (mmepụta dopamine/GABA, ọrụ enzyme na-adabere na methylation) ịbụ isi iyi ọzọ nke nrụrụsite n'oge mgbake.

Ọgwụ maka ahụike nke anụ ahụ—Kedu ihe ndị ọzọ na-emetụta ụzọ ΔFosB, na ihe ndị na-adịghị?

Ụfọdụ ọgwụ maka ahụike nke uche nwere ike ịnwe otu ụzọ ọ na-arụ ọrụ na ihe ndị dị n'ime tebụl nke 2, ma ezi okwu bụ na ọ bụ ihe dị n'etiti, ọ bụghị naanị "ee" ma ọ bụ "mụ".

Ụdị Ọgwụ.	Otu usoro.	ΔFosB dị mkpa.	Akụkọ.
Ọgwụ na-agwọ ọrịa nke na-emetụta uche (nke a makwa dị ka antipsychotics), karịsịa ndị na-emetụ D2, dị ka haloperidol.	Ọ bụghị ihe dị na Nkebi 2, mana ịkwụsị akara DRD2 na-eme ka akụkụ ụfụ ahụ mebie onwe ya.	Mmepụta ọgwụgwọ nke ogologo oge na-ebute ọkwa AP-1 nke na-adịgide, nke dị ka ΔFosB, na-apụta na akụkụ striatum na nyocha ndị anụ ọhịa — nke a na-ejikọta n'ụzọ ọ dị, na-emetụta mmebi nke dyskinesia nke ogologo oge, nke bụ ihe ọzọ dị iche ma jikọrọ n'ụzọ.	O yiri ka.
Ọgwụ na-agba ume (methylphenidate, ihe ọṅụṅụ amphetamine).	Otú ahụ ka DAT/NET si arụ ọrụ dị ka methamphetamine na-adịghị mma (Nkebi 2).	Ọ nwere ike ịbụ ihe na-abawanye mmepụta, mana usoro mgbe ọ dị mkpa (ọdịnihu, ọtụtụ mgbe nke na-agbanwe agbanwe, otu ugbu otu ụbọchị) adịghị emepụta oke mgbanwe dị ngwa nke na-adịkarị ka ọ na-abawanye mmepụta. Ọ bụ ike ịbụ na ihe ọgụ ahụ na-emetụta n'ụwa ahụ dị ala karịa mgbe eji ya n'ụzọ na-adịghị zọru ezo.	EMERGING — usoro ejikọrọ, ogo adịghị mma.
Nlekọta ọgwụ na-adịgide adịga opioid (methadone, buprenorphine).	Ọ na-emetụta receptor opioid ahụ dị ka heroin (Nkebi 2).	Nke a bụ ihe pụtara "stabilizer" n'ihe gbasara ahụike: oge dị ogologo ka ọ na-eyi na usoro dosing na-adịgide adị emebere ka a gbochie mmegharị nke "peak-trough" nke a na-eche na ọ na-ebute nnata siri ike. Nke a bụ otu ihe dị mkpa na ihe kpatara na OAT bụ usoro nkwụsiwo ọrụ nke a maara, nke nwere ihe atụ, ọ bụghị naanị ịga nso na usoro mmetụta.	Otu ihe kpatara ya, nke nwere isiokwu na ihe atụ, na nke emepụtala n'ime ọgwụgwọ.
Benzodiazepine (nyere dọkịta, na-eji ogologo oge).	Nke GABA-A ahụ, emetụtala ya, bụ "Nkezi Ọga - Ọtụtụ".	Mmụọ ọgwụ na-adị ogologo nwere ike bute nnwere ahụ na-adịgide, na-eme ka ọ ghọrụ ihe ike ịkwụsị ya — mana a na-akọwa nke a karịsịa site n'ime mmụba na-ebelata/nkwụsị nke receptor GABA-A, karịa site n'ime mmụba dị ukwuu nke ΔFosB.	Na-apụta.
SSRIs / SNRIs	Ọ bụghị ihe na-emetụta nkọwa nke Sekọọ 2 — ọ	Nlekọta anụ ọgwụ na-agbaso ụdị ΔFosB na mmemme nyocha na	EMERGING (na-ebili);

Ụdị Ọgwụ.	Otu usoro.	ΔFosB dị mkpa.	Akụkọ.
	na-egbochi mmetụta serotonin na noradrenaline.	anụmanụ—ma ọ bụ na hippocampus na frontal cortex, ọ bụghị na nucleus accumbens, n'okpuru ụzọ nke a na-atụ anya ga-akwalite neuroplasticity na-edozi. Ọ dịkarịa ọcha nso ụzọ "nchebe" nke a na-ahụ n'oge ọrụ ahụ (Section 12) karịa ụzọ nke na-emetụta mmetụta ọrịa. Ọ dị mma inwe nsogbu mgbe emesi anụ ọgwụ, mana ọ bụ site na usoro mmezi nke receptor na ọ bụghị site na ΔFosB na nucleus accumbens.	ESTABLISHED (emepụtala, ọrịa mgbe emesiwa adị, usoro dị iche).

Ọ bụghị ihe kpatara ịkwụsị ọgwụ psychiatric dị mkpa, na ọ bụghị ndụmọrịa ọgbakwa ịme nke ahụ. Antipsychotics, ọgwụ stimulant, opioid agonist therapy, benzodiazepines, na antidepressants niile nwere ihe egwu nke ukwuu, nke edokwaghị, nke nwere ike ịbụ nke na-emetụta ahụ, na-emetụta onye ọbụrụ, ma ọ bụrụ na ΔFosB dị na ọnọdụ ahụ ma ọ bụ na ọ dịghị. Ọ bụla mgbanwe na ọgwụ psychiatric ga-agafe onye na-enye ọgwụ nke na-elekọta onye ahụ, dị ka otu a na-akpọ ịkwụsị ịsa ọgwụ alcohol ma ọ bụ benzodiazepines ozugbo dị ka mkpebi ọgbakwa, ọ bụghị ihe omume nke onye nwere ike ịkwụsị naanị site n'ịdị na-adị.

Ọgwụgwụ na-enyere ahụ aka.

Ọ dị mma ịmara na e nweghị mgbakọta ọzụzụ maka otu n'ime ihe atọ a dị n'okpuru iji họpụ ΔFosB. Onye ọ bụla n'ime ha nwere ọrụ dị ukwuu na ebe kemịkalụ a akwụkwara, nke bụ ebe akụkọ ahụ a na-arụkọ ọrụ, n'ihi na ọ na-enyere aka na mmepụta dopamine/GABA, yana na ịkwado MTHFR/MAOA (Ụdị 6, Tier 4), mana ọ aghụghịkwara na ọ na-eme ka ΔFosB na-adị gịgị.

Nri.	Ọrụ emetụtara.	Nke a nwere ike ịdị na ΔFosB.
P5P (Pyridoxal-5'-Phosphate – B6 na-arụ ọrụ).	Ọ dị mkpa maka AADC (na-agbanwe L-DOPA gaa dopamine, na-agbanwe 5-HTP gaa serotonin) na glutamate decarboxylase (na-eme GABA). Ọnọdụ B6 bụ ihe na-achịkwa ọtụtụ ihe maka mmepụta dopamine na GABA.	O yiri ka ọ nwere ike ịbụ na mmụba na ikpochapụ dopamine nwere ike ịbawanye ozi na-abata na usoro D1/PKA/CREB, nke malitegharịrị ikewapụ FOSB (Nkebi 6, Tier 3) - nke bụ ihe a na-emepe emepe site na ihe biochemistry dị n'ezi, ọ bụghị ihe a chọpụtara. [EMERGING, ọzọ].
R5P (Riboflavin-5'-Phosphate – akụkụ nke B2 / FMN)	Ọ dị mkpa maka enzymes dị ka MTHFR (ọkachamara maka ndị nwere C677T, ebe enzyme ha na-adịkarị mfe ịgbasa na ọkụ na-adabere na FAD) na MAOA.	Usoro abụọ site na ΔFosB — ọnọdụ riboflavin na-emetụta otu MTHFR na MAOA si arụ ọrụ, yana gene ndị ahụ nwere naanị ọdịdị dị nso, na-abụghị nke dị nso, na ΔFosB (Nkebi 6, Tier 4). [EMERGING, ọzọ].
Calcium Glycinate.	Ọ na-enye glycine (ọdịdịoma neurotransmitter na co-agonist na-achọ mkpa maka receptor NMDA). Njikọ calcium site na NMDA na channels na-agbanwe voltage na-akpali CaMKII.	CaMKII bụ kinase dị iche na CK2, nke na-eme ka Ser27 nke ΔFosB gbanara (Section 1), ọ bụghị naanị site na calcium. Ọ na-arụ ọrụ mgbe niile, ọ bụghị naanị mgbe calcium na-abata. [EMEBIGHI].

Ụzọ a na-eme ihe a na-akwalite ọrụ kemịkalụ nke ụbụrụ, n'amụma nke ebe onye bụ n'ime oge ΔFosB dị ka akụkọ ya na Nkebi 3 — ọ bụghị n'ihi na e gosiri na ha na-agbanwe oge ahụ, mana n'ihi na dopamine, GABA, na sistemụ enzyme dị na methylation dị mkpa n'onwe ha, n'oge ọ bụla, ma ọ bụrụ na onye nwere mmerụ ahụ nke iji ihe.

6. Genetics na Nlekọta — Usoro Ufọdụ Anọ nke Aha.

Ọdịiche nke ịgbasa akara ΔFosB nwere usoro anọ, site n'ọdịiche kacha ike ruo nke kacha adị oke. Ọ dị mkpa ịghọta ọdịiche nke usoro ọ bụla, n'ihi na ihe atụ kacha ike bụ maka mgbanwe nke ndị mmadụ amabeghị, na ọbụna ule azụmaahịa ọ bụla adịghị achọ ya — ebe mgbanwe ndị mmadụ nwere ike ileba anya n'ụzọ dị mma nọ nso karịa na usoro ahụ.

Tier 1 — Mgbanwe Azụ, Emepụtara N'ime FOSB Ndị Ọzọ.

Nke a bụ ihe ebe a na-eji akụkọ ifo kachasị ike na ụlọ ọrụ niile, yana ọ si na usoro nnyefe gene site na akara virus n'ime akụụ akụụ nke ụmụ anụmanụ (nucleus accumbens) - ọ bụghị site na mgbanwe dị na mmadụ.

Ụdị.	Otu ọrụ ya.	Mmetụta na nkwụsị.	Ebe a.
FOSB Ser27Ala (S27A)	Mgbanwe ọkụ nke na-agbanwe serine maka alanine na ebe 27 — CK2 n'ezie enweghị ike ịkpọ alanine.	Ọ na-egbochi usoro phosphorylation nke na-adị gị dị. N'ime mgbakọta ndị e mere site na iji akara ọgwụ, ebe a na-ebufe mutant a n'ime nucleus accumbens, ọsise nke ΔFosB na-erubeghị ngwa, na mmetụta nke ịmụmụta ọgbụgbụ na-adịghị dị njikere.	EMEBEE (anụmanụ, emebee)
FOSB Ser27Glu (S27E) — phosphomimetic.	Ọ na-agbanwe serine maka glutamic acid, nke na-eme ka ọ na-eme ka ihe dị ka ọnụ ọgụgụ nke phosphate na-abụta, ma protein ahụ na-eme ka ọ na-adị ka e mechara ya phosphate.	Ọ na-ewe ụdị nke kwesịrị ekwesị na-enweghị mkpa maka CK2; ọ na-adịgide ndụ ogologo oge na-emetụta ọrụ ahụ.	EMEBEE (anụmanụ, emebee)
FOSB exon-4/intron-4 splice-site variants.	Gbanwee usoro mmekọrịta PCBP1/SMAD3 nke na-achịkwa mmezi ọzọ.	Ọ na-agbanwe usoro mmepụta transcript ka ọ gaa n'ihu na FosB zuru oké, nke na-ejikwa degron. FosB a adịghịkarị na-adị ndụ ogologo oge, mana ΔFosB, nke adịghị adị ndụ ogologo oge, anaghị emepụta ya.	O yiri ka.

Tier 2 — Gene ndị na-arụ ọrụ site n'ebe dị anya na akụrụngwa mmezi.

Gene ndị a na-ekpali enzymes na protein ndị na-arụ ọrụ na ΔFosB. Mgbanwe dị mma na gene ndị a nwere ike ịbụ nke dị mkpa, mana emetụghị ya n'ụzọ dị ọcha na ọkwa ΔFosB na mmadụ - naanị tụrụ ya anya site na usoro ọrụ ya.

Jini.	Ọrụ.	Mmetụta na nkwụsị.	Akụkọ.
CSNK2A1 / CSNK2B (akụkụ catalytic na regulatory nke CK2).	Encode kinase ahụ na-eji phosphate na ΔFosB na Ser27.	Ọkara nke ọrụ CK2 na-ebelata na-eme ka ΔFosB nọgide na ọnọdụ ya nke ọ bụla, ọ dịkwa mfe ịgbasa ya – o yiri ka ọ na-eme ka ọ gbanara ngwa ngwa.	O kwesịrị.
PCBP1 / SMAD3	Otu nke ụkpụrụ nke na-achịkwa usoro mmeghari nke na-ebute mmepụta ΔFosB.	Ụdị na-ebute nnweghachi nke ọrụ na-agbanwe usoro mmepụta transcript, na-ebu ya gaa n'ihu maka FosB zuru oke, wee belata ọkwa nke ΔFosB na-adịgide.	O kwesịrị.

Jini.	Ọrụ.	Mmetụta na nkwụsị.	Akụkọ.
ACVR1B (ALK4 receptor)	Ọnụọgụghị nke na-abụta ụzọ na complex nke SMAD3/PCBP1, nke na-agbanwe ọrụ, na-arụsi ọrụ mgbe ọ na-esote ihe omume nke dopamine D1.	Ọnụ ọgụgụ nke na-adịghị arụ ọrụ na-ebelata mgbanwe nke splicing na-agụnye na ΔFosB — nke bụ ihe na-eduga na ọrụ ndị ọzọ na ụzọ ahụ.	Na-apụta.

Tier 3 — Gene ndị na-arụ ọrụ na sistemụ neurotransmitter dị elu.

Ihe ndị a bụ ihe ndị e chọpụtara n'ime mmadụ metụtara gene, mana nyocha ndị ahụ nwere ike ịkọwa ọkwa mmetụta, ihe ọghọm, maọbụ ọkwa catecholamine, ọ bụghị ΔFosB n'onwe ya. Ọgwụgwa na-ejikọta ya na ΔFosB bụ ihe a na-atụ aro, ọ bụghị ihe e chọpụtara n'ụzọ dị mma. Gaa n'ụlọ akwụkwọ ahụ "ihe e kwuru bụ ihe njikọ" na ọmụma:

Jini / Nhọrọ	Ọrụ.	Ọ bụghị isiokwu a.	Nyochaa nke ọma.
DRD1 (receptor dopamine D1) mgbanwe.	D1 signaling na-eduzi usoro transcription nke PKA/CREB nke malite transcription nke FOSB.	Akwụkwọ ụfọdụ na-ekwu na ụdị ndị nwere ọtụtụ ihe na ha nwere ike ịbawanye ọkwa nke ụdị akụrụngwa nke na-akpọ "transcriptional drive", na-ebufe ihe ndị ọzọ n'ime usoro nchekwa.	Ọ dị mma, mana anya adịghị achọpụta ya n'ụzọ dị ọcha site na iji ihe atụ FosB n'ahụ mmadụ.
CHRNB2 rs2072661	Ụdị 3' UTR na gene nke subunit nke receptor nicotinic, nke emetụtara na mgbụrụ mmadụ na oke mmetụta nicotine na ihe ọghọm.	A na-atụkwa ụkpụrụ iji atụgharị usoro cholinergic na mmepụta dopamine na mesolimbic, nke nwere ike ịdị na-emetụta mmepụta ΔFosB.	Ọ na-apụta – nyocha ndị mmadụ ndị a metụtara gosiri oke mmetụta na ihe ọghọ, ọ bụghị ΔFosB n'onwe ya; jụọ gị, jụọ gị, jụọ gị,

Jini / Nhọrọ	Ọrụ.	Ọ bụghị isiokwu a.	Nyochaa nke ọma.
			jụọ gị, jụọ gị, jụọ gị,

Jini / Nhọrọ	Ọrụ.	Ọ bụghị isiokwu a.	Nyochaa nke ọma.
			jụọ gị, jụọ g
DBH rs1541333	Ụdị dị iche na dopamine beta-hydroxylase, nke na-agbanwe dopamine gaa norepinephrine.	A na-atụkwa ụkpụrụ iji atọgbu usoro dopamine na norepinephrine na usoro nkwụnye, na-agbanwe ọkwa nke ΔFosB na-ebufe.	EMERGING — tụkwasịrị na, nyocha a tụrụ catecholamine tone na phenotype nke mmetụta, ọ bụghị ΔFosB kpọmkwem.

Tier 4 — Panel Gene Kasị Mma Maka Azụmahịa.

Ihe ndị a bụ jenụ ndị ule DNA nke onye na-azụ ahịa nwere ike ịbụ (data akụkọ mụọ nke ụdị 23andMe, ma ọ bụ panel ahụ ejiri na akwụkwọ ndị ọzọ nke Recovery Kernel), na nke a bụ ihe ndị a na-ahụkarị. Ọ dị mma na ha adịghị nso na usoro ọrụ ahụ — ha nọ naanị otu, mgbe ụka abụọ, n'ebe ọ bụla na-emetụ ΔFosB.

Jini.	Kedu ihe ọ na-eme n'eziokwu.	Ọ bụghị m na enwere ike ịnweta ma ọ bụ ịme ka ozi ahụ gaa.
COMT	Ọ na-ebufe dopamine na norepinephrine, ọkachasị na prefrontal cortex. Val/Val = mmechi ngwa ngwa; Met/Met = mmechi oge.	Ọ dị mma.
MTHFR	Ọ na-ahazi usoro metabolism nke folate na-eme na ahụ niile.	Enweghị ihe eji gosi na ọ gbasode n'ụzọ kpọrọ nkpọrọ na mmebi nke ΔFosB. [ENWEGHỊ IHE EJI GOSI]
OPRM1 (A118G)	Ọ na-agbanwe ọdịmma mmetụta opioid receptor.	N'elu ọkpụrụ ọkụ nke na-emetụta ike ọgwụ opioid; emebeghị ya n'ihe gbasara ịgbasa ΔFosB. [NA-ETOLITE].
GABRA2	Ụdị GABA-A receptor; jikọtara ya na ọghọm nke ịdabere na mmanya.	Otu ihe nwere ike ịbụ ihe na-ebufe nnweghachi dopamine nke ọgwụ mmanya na-ebute. [NA-ETOLITE]
FAAH (C385A)	Ọ na-ebufe anandamide. Allele A na-erubeghị ndụ endocannabinoid.	Onye nwere ike ịbụ onye na-enyere aka n'ụzọ oghere na-emetụta otu esi enweta uru site na iji cannabis. [NA-

Jini.	Kedu ihe ọ na-eme n'eziokwu.	Ọ bụghị m na enwere ike ịnweta ma ọ bụ ịme ka ozi ahụ gaa.
		ETOLITE]
MAOA	Ọ na-ebunye dopamine, serotonin, na norepinephrine.	Onye nwere ike inye aka n'ụzọ ọghere site na ọsọ nke mmechi monoamine. [NDỤỌMA/AHỤMATA].
SLC6A4 (5-HTTLPR)	Gene nke na-ebu serotonin; emepụtala ọtụtụ mgbụọ banyere ya na-ejikọ ya na ọnụego mmetụta nke oke.	Ọ dịghị mmeri ọ bụla na-ejikọta gene a na mgbanwe nke ΔFosB. [EMEBIGHI].
ALDH2	Ọ na-eme ka acetaldehyde, nke sitere n'ime mgbaji ihe ọṅụ, gbanara. Ụdị na-adịghị arụ ọrụ nke a na-ebute mmiri.	Ọ na-emetụta ụzọ mmadụ na-eri mmanya, ọ bụghị ΔFosB n'onwe ya. [NDỤỌMA/ANỤCHAGHARỊ, ọghọm].
CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2C9, CYP2B6	Enzyme ndị na-arụ ọrụ na afọ dị mma nke na-ekpochapụ molekịụ ọgwụ ahụ site n'ime ọbara.	Tụkwaa oge ọ gwara iji gbasaa ahụ, ọ bụghị oge ọ gbasaa na ụbụrụ. Mmepe ọkụ na-emetụta naanị. [NDỤTA/AHỤMATA, ọkụ na-emetụta naanị]
HNMT	Ọ na-eme ka histamine mepụta ihe.	Ọ dịghị mma inwe ụzọ dị mma iji gbanwee ΔFosB ma ọ bụ usoro nkesa. [EMEBIGHI].

N'eziokwu, ọ dịghị mmanụ nyocha azụmahịa ọ bụla taa nke na-atụ aro oge ọ ga-ewe onye ọ bụla iji kwụsị ụdị mmalite ΔFosB ya. Mana nke ahụ bụ nkwupụta banyere ihe dị na ahịa, ọ bụghị ihe kacha mma. Usoro nyocha nke pụtara iji nyocha FOSB na ihe ndị na-emetụta ya (CK2, PCBP1, SMAD3, ACVR1B), data methylation zuru ụwa ọnụ, na nyocha biomarkers na-agbanwe agbanwe n'oge onye ahụ na-agba ọsọ, nwere ike, n'ụzọ, weta otu nyocha nso na ihe atụ nke onye ọ bụla. Ọ dịghị onye bipụtala ma ọ bụ nyochaara usoro nyocha ahụ — ọ chọrọ usoro nyocha dị iche iche. ị na-arụ ọrụ ọnụ, yana usoro nlegharịgharị, ọ bụghị naanị ihe nkwụnye. Ọ bụ naanị ọghachi na nkwụnye, ọ bụghị iwu nke okike. Ọrụ mmadụ nwere ihe eji eme ya, ego, na nkwụsi ike nwere ike ịmepụta ya.

7. Nyocha DNA na Epigenetic — ihe ị nwere ike inyocha taa.

Ụdị nyocha nke ọma (SNP Arrays).

Ụdị nyocha nke na-eji data raw maka genotyping (dịka nke dị na akụkọ 23andMe, ma ọ bụ panel nke eji na akwụkwọ a), na-agụ naanị ọdịdị nke ụfọdụ akụkụ nkeọma nke nucleotide na-adị na genome - gụnyere gene Tier 3 na Tier 4 dị na tebụl ndị dị n'elu. Ọ adịghị etinyekwu FOSB n'ime usoro nyocha a iji chọpụta ụdị dị oke mkpụrụmaji ma ọ bụ ọhụrụ, yana ọ nweghị ike ịhụ mgbanwe ndị emebere na Tier 1, nke na-adịghị na mmadụ n'ụzọ okpukpu. Ọ dị mma maka gene ndị ọ na-ekpuchi; ọ bụghị iji zuru ụkpụrụ iji azụlite ajụjụ a pụrụ iche.

Whole-Genome Bisulfite Sequencing (WGBS)

[NA-ETOLITE] dị ka ọ dọrọ mụọ maka ajụjụ a.

WGBS bụ usoro nyocha nke na-eji usoro sequencing ịkọpụta methylation nke DNA – nke bụ otu ụkpụrụ epigenetic – na-agba ụkpụrụ niile nke genome, ọ bụghị naanị ileba anya na mgbanwe genetic dịteụrụ. Usoro ndị nwere ọghom dị elu (karịrị "WGBS 30x," nke pụtara ọghom nyocha dị elu nke 30) na-enye map methylation nke buru ibu, nke dị mma. Sequencing.com na-elekọta ugbu a ngwaọrụ WGBS-30x dị ka otu ụzọ kacha arụ ọrụ dị ọnụ ala iji nweta ụdị data

methylation nke zuru ụkpụrụ niile nke genome a, naanị maka ndị na-azụ, ọ bụghị site na ụlọ nyocha akụrụngwa nke mahadum.

Ọ pụrụ ịgọọ gị: usoro methylation bụ ihe bụ isi nke nyocha "epigenetic clock" (ihe atụ nke afọ mmadụ site na DNA n'ime ọbara), na mmeghari ihe na-emetụta ahụ nke ukwuu na-emetụta usoro methylation nke pụrụ ịhụ n'ime nyocha ndị e mere site na ọbara.
Ekwenyela, ọ naghị enwe ike ịgọọ gị ugbu a: enweghị ihe atụ nke emepụtala ma bụrụ nke amalitela, nke na-egosi ọnọdụ chromatin dị iche na FosB — usoro HDAC1/BRG1 dịka e kwuru na Nkebi 4 — site na ihe atụ ọbara ma ọ bụ ara. Usoro ahụ na-eme na ndị neuron nke nucleus accumbens, nke na-adịghị adị maka nyocha n'onye dị ndụ.
Nsona WGBS taa na-enye gị data usoro methylation zuru ụwa ọnụ; ọ naghị etinye n'ihe ọ bụla ugbu a. ọtụtụ nsonaazụ ΔFosB nke onye ahụ nwetara, ọ bụrụ na data ahụ dị mma.

> WGBS dị mma ị nwee dị ka data mbụ maka onye na-ewu ụwa nke ọma banyere ahụ ya n'oge ọdịnihu - yana ọ bụ otu ụzọ dị ọnụ ala iji nweta ya. Mana, achọtaghị na akụkọ nke taa ga-enye gị nọmba dị ka "izii ihe gbasara oge ka ΔFosB gị na-apụ". Nke a, a na-ejikwa ya tụọ ihe, enweghị ya, maka onye ọ bụla, na ọnụ ahịa ọ bụla.

8. Ọgwụ ọtụtụ na ntụgharị siri ike na-eweghachi na ọnọdụ mbụ.

[NDỤ ONYERE/NDỤ ONYERE SYSTEM] yana data nkwụnye na-akụziri na-akụziri na-akụziri.

Ndị na-agbanwe agbanwe site na iji ọtụtụ akụrụngwa na-arụ ọrụ ugbu a na-akọkarịta na ha na-ewe oge kacha ukwuu na ọtụtụ nsogbu iji laghachi n'ọnọdụ ha gara aga, karịa ndị ọzọ n'ime usoro "Recovery Kernel" — yana e nwere ihe kpatara ya na ọkwa nke ahụ na-adaba n'ụzọ ziri ezi na ihe ndị a maara nke ọma n'ọgbakwa ahụike.

- Ọdịmma n'otu ụzọ. Kemgbe ihe ndị dị na tebụl nke Sekọnd 2, ihe fọrọ nke nta ka ọ bụrụ ọ bụla na-akpata mmụba nke ΔFosB site n'otu ụzọ zuru oke — ihe omume dopamine na-abata n'ime nucleus accumbens — ọ bụrụ na ha erute ebe ahụ site n'ihe iche iche (blocking DAT, activation mu-opioid, potentiation GABA-A, na ihe ndị ọzọ). Iji ihe ole na ole n'ime ha n'otu oge adịghị emepụta ọtụtụ, ụzọ dị iche iche nke ΔFosB; ọ na-agba mmụba otu osimiri ahụ site n'ụzọ dị iche iche, nwere ike ịgbaso mmụba ahụ elu na ọsọ karịa ihe ọ bụla otu n'ime ihe ndị ahụ n'onwe ya.
- Chromatin mmegharị nke na-eyi. Ọdịnihu dị iche iche adịghị ahazikwa na akụkụ abụọ nke gene ndị ahụ na-emetụta n'azụ ΔFosB. Ngwakọta, opioids, na mmanya nwere ihe atụ ha kacha dị iche na akụkụ abụọ nke gene ndị na-emetụta ha n'azụ, dịka akụkọ na-atụ aro na akwụkwọ gbasara mmetụta ọrịa. Iji ngwakọta abụọ ma ọ bụ karịa nwere ike ime ka chromatin mmegharị (Section 4) na-emetụta gene na akụkụ ndị ọzọ karịa, nke bụ nnukwu nsogbu iji pụọ ya, ọ bụghị naanị ịnweta ihe ọzọ nke otu nsogbu ahụ.
- Ọ nwetala nsona nke ọgwụgwọ nke emere n'ụlọọgwụ. Ọ dịghị mkpa ka ọ bụrụ nkwụsiokwu nke usoro kemịkalụ, ọgwụgwọ nke ọtụtụ ihe na-emetụta ahụ na-emetụta ọgwụgwọ, ọtụtụ ndị na-eji ọgwụ na-agbanweghị, na ọtụtụ mgbanwe na-emetụta ahụ karịa ndị na-eji otu ihe naanị. Nke a bụ ihe emechara na akwụkwọ ndị ọkwa ahụ, ọ bụ ihe emechara nke na-adịgide, n'agbanyeghị ihe kemịkalụ ọ bụla.

Ọ dịghị ka ịgbazite ọrịa mmụọ na-emetụta ọtụtụ ihe na-emetụta ahụ bụ ihe na-adịghị mma. E nwere usoro "Recovery Kernel" nke e kere naanị maka ndị na-enwe ọtụtụ nsogbu. Ọ pụtala na oge nke e kwadoro maka ihe ọṅụṅụ otu bụ naanị ihe kacha nta, ọ bụghị ihe kacha elu, maka onye na-eji ihe ọṅụṅụ karịa otu ụdọ.

Ọmụmụ ihe atụ: Triadụ Kemsex (Meth, Cathinones, GHB)

"Chemsex" na-eji ọgwụ – karịsịa methamphetamine, cathinone dị ka mephedrone ("cat"), na GHB/GBL, mgbe ụka MDMA ma ọ bụ ketamine na-abụkwa – na-adịkarị ka ọ na-erubeghị iji ya, dịka ndị na-eji ya na ndị na-enye ọrụ ahụike na-akọ. Nkọwa nke ọgwụ ndị a n'ime akwụkwọ a na-enye ozi dị mkpa banyere ihe kpatara nke a, mana ọ bụghị ihe niile.

Ọgwụ.	ΔFosB Induction (site na Nkebi 2)	Ọrụ n'ime Trinity.
Methamphetamine.	Ọ dị oke elu.	Ọdịnihu kachasị ike nke na-agba dopamine na nhazi ahụ bụ DAT/NET reversal, nke na-ewepụta dopamine ozugbo, ọ bụghị naanị ịkwaghachi ịnweta ya.
Mephedrone / cathinones ("cat")	Ọ dị elu.	Oge ndụ dị mkpụrụ ndụ dị ezigbo mkpụrụ ndụ na-adịkarị, nke na-ebute ọtụtụ mgbe ị na-eji ya, nke bụkwa ihe na-akpata nnwụ.
GHB / GBL	Ọkè dị ala - nke etiti.	Ọ bụ naanị ihe dị nta na-ebufe ΔFosB — ọdịdị ya na nhazi a bụ ihe ọzọ, nke metụtara mmetụta ahụ (lee ihe gbasara nchebe n'okpuru), ọ bụghị ihe metụtara usoro inweta ihe.

N'otu n'otu, naanị abụọ n'ime atọ nke ọgwụ ndị a na-adị oke ike ịkpata ΔFosB. Ọ dịghị ka ọ bụ na ihe niile na-arụ ọrụ zuru eke – kama, ọ bụ na ihe atọ dị iche iche nke na-akpata mmechi, nke anyị kwuru na mbụ, na-abụghị naanị na otu oge.

- Ọzụzụ dopaminergic nke na-abụta ụzụ (Nkebi 8) — methamphetamine na mephedrone na-emetụ ụzụ ụzọ dopaminergic dị iche iche n'otu oge, ọ bụghị n'usoro.

[EMETỤTA] Mmụọ mmanya bụ onye na-akpali ΔFosB n'onwe ya, ọ bụghị naanị ihe omume. Nkàmmụta nke anụ ọhịa (Pitchers et al., 2010, site n'otu otu nkàmmụta bụ nke kere usoro ọkpụkpụ ΔFosB) chọpụtara na ahụmahụ mmụọ mmanya n'onwe ya na-akpali mmụba nke ΔFosB na nucleus accumbens, VTA, na prefrontal cortex - yana, dị ka ihe atụ, na ahụmahụ mmụọ mmanya na-eme ka anụ ọhịa na-adịkarị mfe ịnwụta ihe ọṅụṅụ amphetamine. Ihe abụọ na-akpali adighị naanị na ha na-eme otu ihe; enwere ihe amụma dị ọcha na ha na-akpali ọganihu nke onye ọzọ na ụzọ molecular ahụ.

- Ọrụ a na-ewepụ otu ihe nchebe nke akwụkwọ ntuziaka a na-atụgharịkarị. Ọrụ chemsex na-adịkarị ogologo, ọtụtụ awa ruo ụbọchị ole na ole, na-agbaso usoro ọtụtụ ugboro, na-enwe obere ụra. Ọzizi, nkeji 12 ahụ na-akọwapụta na mmebi ụra nwere ike imetụta usoro mmetụta ahụ. N'ụdị atụmatụ, nke a dị njikere na ọnọdụ kacha njọ nke ihe egwu ndị a kọwara n'akwụkwọ ntuziaka a niile, na-eme n'otu oge, na-agbaso usoro.

GHB/GBL nwere ihe ọjọọ nke pụrụ iche na ọ naghi esote ΔFosB: a pụrụ ịmepụta mmetụta nke ịdabere n'ime izu ole na ole mgbe ị na-eji ya na-enweghị obi. Ọzọkwa, mgbe ị kwụsị GHB/GBL, ọ na-emetụta GABA n'otu ụzọ ahụ dị ka mmanya na benzodiazepines. Ọ nwere ike ebute ọghọm, mgbụsị, na nsogbu ndị ọzọ siri ike nke na-achọ naanị nlekọta ahụike dị elu. Ịkwụsị iji GHB/GBL mgbe ị na-eji ya na-enweghị obi na-enweghị nlekọta nke dọkịta bụ ihe ọjọọ. Nke a bụ ụdị ihe ndụmọdụ ahụ na akwụkwọ nduzi maka mmanya na-ebute. Ọ bụ ihe dị mkpa.

N'ihe gbasara mmepe: akwụkwọ ndụmọdụ n'ihe gbasara ahụike na-atụgharịkarị na iji methamphetamine n'oge "chemsex" na-egosi ọtụtụ mgbaàmà nke ịda n'obi, ọghọm, PTSD, na psychosis karịa ndị na-adighị eji ọgwụ ndị a, ọ bụ ezie na ọ dị njikere na ọkwa nke mmetụta ọgwụ ahụ. Ọzọkwa, n'ụzọ dị iche, mgbakọta ọgwụ na oke iji ọgwụ ndị a bụ ihe na-ebute ọghọm n'oge mmepe. Nke a dabara nke ọma, mana ọ naghịkọgharịkarị, na usoro ΔFosB dị n'aka nọọrị a — ụfọdụ n'ime ihe ndị a bụ data nke ọghọm na mmepe nke emere n'ime.

10. Ụbọchị "Ọgwụ", "Ntọgharị", na ihe kpatara na mgbe ịlaghachi na ọgwụ na-abịa ngwa.

Nke a bụ otu n'ime akụkụ kacha mkpa na akwụkwọ ntuziaka a, n'ihi na ọ na-akọwa ihe nke ukwuu ndị na-agba ọsọ na-enwekarị, mana nke obere ndị mmadụ na-ekwu banyere: mmebi nke atụtụ – "mmebi nkwụsi ike," "ọnwa nke enweghị ihe," "anwụlite nwa ọhịa" – tupu ịlaghachi ịgba, na mgbe ahụ, ọrịa a na-agba ọsọ na-eweghachi ike ya ozugbo. Ọ bụghị na ọ na-ewe ọtụtụ izu iji weghachi ya, dị ka ọ dịịrị n'oge mbụ. Ọ na-eweghachi, ngwa ngwa, dị ka ọ dighị ihe ọ bụla emere.

[OZI ỌZỌ] (emebere n'ime usoro chromatin nke e guzobere na Nkebi 4, a na-eji ya maka ịgafeharị – usoro a maara nke ọma na nnyocha ọrịa na-agbanweharị na anụmanụ)

Nke a bụ ihe mere, n'ụzọ dị mfe: mmebi nke ahụ na-enye protein ΔFosB ohere ịgbasafe – akụkụ a nke mmeharị ahụ bụ eziokwu, yana bụ akụkụ nke oge nke Section 3 na-akọ. Mana Section 4 kọwara ihe protein ahụ na-ahapụ n'azụ mgbe ọ na-apụ: chromatin nke emechara mgbanwe na gene ndị a kọrọ (emejọrọ c-fos site na HDAC1, mepụtara CDK5/GluA2/ARC site na BRG1), na ọnụ ọgụgụ dendritic spine dị elu na neuron ndị metụtara na circuit nke ụtọ. Ọ dighị mma ka ihe ndị ahụ ahụghị mmeharị n'otu oge ahụ dị ka protein ahụ. Circuit ahụ adighịkwa n'ụdị ya tupu mmetụta ọrịa ahụ naanị site na ịgbasafe ΔFosB. Ọ gwụchara ọrụ ya – ọ bụ akụrụngwa dị ọcha na-eche, na-adị n'ọdịmma.

Mgbe mmadụ malite ịgba ọgwụ ọzọ, ọ naghị etinye ΔFosB na usoro ọgbụrụ nke ọhụrụ, dị ka ọ dị n'oge mbụ. Kama, ọ na-etinye ọzọ ΔFosB na usoro ọgbụrụ nke eji eji, nke nwere ọtụtụ ihe dị ka ọkpokpo, receptor, na chromatin. Ihe ndị a dịrịla ebe, e guzobere ha otu ugboro, ma emetụghị ha. Ịtọlite usoro ΔFosB nke kwụrụ na usoro ọgbụrụ nke eji, nwere ike inwe ọtụtụ mgbanaka karịrị na-eji, n'ihi na ọtụtụ ọrụ ụlọ ọrụ dị na-eme. Nke a dabara na usoro ọmụmụ nke a na-eji n'ime ọmụmụ ihe banyere ọghụm na anụmanụ, ebe a na-eji ọgwụ na-ebute ọghụm ọzọ. Mmụọ ọgwụ nke otu ahụ na-eweghachi ngwa ngwa karịa oge ọ gwara iji mụọ ya, yana ọ bụ ihe kpatara ihe a na-ahụkarị bụ "Enyere m naanị otu ihe, wee laghachi azụ ozugbo, na otu ọkwa, ma enweghị ihe ọ bụla m nwere ike iji kọwa ihe kpatara ọ bịara ngwa ngwa."

Nke a adighị pụtara na ịkwụsị bụ ihe adighị eji, n'ihi na oge mbelata ka dị mkpa, yana mbelata ọ bụla na mmalite nke ΔFosB bụ mmezi dị n'eziokwu na nke ahụ. Nke a pụtara na ịkwụsị ekwughị ekwu ma ọ bụ atụkwuo anya ka ọ bụrụ ihe na-eweghachi ihe niile na ọkwa mbụ. Usoro ahụ na-echetara ọtụtụ ihe karịa protein ahụ, na ịmalite iji ya mgbe ịkwụsị bụ ihe dị nso na ịga n'ihu na akụkọ ahụ karịa ịmalite akụkọ ọhụrụ.

11. Ọgbụgbụ Cell na Ntụfọdụ nke Neuronal.

[NA-ETOLITE] (ihe atụ anụmanụ; ọ bụ mpaghara ọhụrụ na nke adighị emetụta dị ka Sekọnd 1–4)

Ọrụ FosB na-aga nke ukwuu karịa naanị usoro mmetụta ọrịa, ọ na-emetụta ọbara ọkụ na akụkọ ihe mere emere nke ahụ. Ọ dị ka akụkụ nke complex transcription factor AP-1 (na-ejikọta ọkachamara na JunD), ọ na-esonye na usoro ndị metụta senescence nke sel, ọ bụ nke ebe sel ahụ kwụsịrị ịmepụta akụkụ na na-enweta ọdịdị dị iche, nke dịkarịa oke na-emetụta ọgụgụ.

- N'ime ndị ọrụ ụbụrụ na adighị enwe ike ịkụzi (post-mitotic neurons), mmetụta nke ọtụtụ mgbe ma ọ bụ excitotoxicity nwere ike itinye ndị cell n'ọkwa ọzọ, nke a na-akpọ ya stress-induced premature senescence (SIPS). Ọrụ nke ΔFosB, na-arụkpa n'aka otu ihe (EGR3), na-adịkwa n'otu ebe na mụba nke gene ndị na-azagbu DNA (GADD45B/G) na p21 (CDKN1A), nke n'ọnọdụ a, nwere ike imetụta synaptic plasticity ma belata neurogenesis na hippocampus.
- N'ime sel ndị na-adighị eme ihe gbasara ụbụrụ—astrocytes na microglia—ọrụ AP-1 na-adigide adị na-ejikọta ya na Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP): sel

glial ndị dị na ọnọdụ ọrịa na-akpọpasị ihe ndị na-akpali ọgụgụ, nke nwere ike ịgbasa ọgụgụ dị ala na sel ndị ọzọ. Mmụọ nke hormone nke na-emetụta ahụrụ n'oge mgba ọchịchị (CRF, glucocorticoids) nwere ike ịgbakwunye ọtụtụ ihe na usoro a.

- Ọ bụghị na mmekọrịta ahụ na-emerụ mgbe niile — ozi na mpaghara ụbụrụ dị mkpa. Na hypothalamus, ọkụkpụrụ ΔFosB na-adịkarị na ihe omume dị mma maka ahụ na mmadụ ochie (nkesa shuga dị mma, enweghị mgbakwunwa ibu nke na-abịa n'oge). Na ụfọdụ nyocha gbasara mgbụsịsị na ọrịa Alzheimer, ọkụkpụrụ ΔFosB na-adị na hippocampus na-adịkarị na-ebelata ọnwụ sel dị mma, ọ bụ ezie na ọ na-emetụta ụfọdụ ọrụ nchekwa ihe omume — ọ bụ nnukwu mgbanwe, ọ bụghị naanị ihe ọjọọ.

Ụdị a etinyere maka ịkwụsị ihe niile, n'ihi na ọ bụ ebe nyocha na-agbanwe mgbe niile maka akụkụ a nke molekụlụ ahụ – ọ bụghị n'ihi na ọ na-agbanwe ihe ọ bụla na akụkụ ndị metụtara oge mgbọrọgwụ dị n'elu. Ọ bụ ọrụ ọhụrụ, na-enwe ọtụtụ mgbanwe, karịa usoro mgbụrụ na akụkụ 1 na 4.

12. Kedu ihe dị mkpa – nke akwụkwọ ndị ahụ na-akwado.

- Ọdịmma na-adịgide adị – bụ ihe kacha mkpa, na ọ bụ naanị ihe na-ebelata ọsọ nke ịgbasa ihe ndị ahụ n'oge na-adịghị ka ọ na-emefu.

[EMEBEE] Mgbakọ ahụike na-ebute mgbanwe na FosB na akara nke nucleus accumbens – site n'ụzọ dị iche na ọgwụ na-emetụta ahụ, otu e jiri nyocha na anụmanụ na-ejikọta ya na ike na mbelata ọchịchọ ọgwụ, ọ bụghị ụzọ na-emetụta ahụ n'ụzọ ọjọọ. Proteen ahụ, nke a na-ebute ya n'ụzọ dị iche, nwere ike ịrụ ọrụ iji gbochie mmetụta ọjọọ, ọ bụghị ịkwado ya.

- Ọgwụgwụ — usoro mmechi nke proteasome na-adaberekarị na ụgwọ ọgwụgwụ dị mma; nnukwu mgbanwe na ụgwọ ọgwụgwụ nwere ike ịgbaso usoro ịnwụli elu (ma emetụghị aka ya).
- Mbelata nrụgide – Ọtụtụ mgbe, nrụgide na-adịgide ogologo oge na-ebufe nnụchara nke ΔFosB site n'aka ya, na-abụnye na nnụchara nke na-abụta site n'ọtụtụ ihe.
- Oge, n'ụzọ na-adịghị mma — usoro nke na-adịgide adị nke dị na nkebi 3 na 4 na-ewe izu ruo ọnwa, ọ bụghị ụbọchị. Ị tụọ na izu abụọ ga-abụ ihe niile bụ eziokwu na-ebute ihe mgbagwoju anya nke nwere ike ịgbakwunye mgbe ọchịchọ na-apụta n'oge na-eṅomi maka ihe ndị ndụ na-emetụta — yana dị ka ederede na nkebi 10, ịmalite iji ọzọ na-ebute ọhụrụ, ọ bụghị usoro ọhụrụ.

Ọgwụgụ.

ΔFosB na-akọwa, n'ụzọ teknikal, ihe kpatara otu ihe omume nwere ike na-eji onye ahụ, ọbụlagodi mgbe ihe kpatara ya dị mma ịkwụsị, na ihe mgbagwoju anya, ọ bụ naanị mmebi, ọ bụghị mgbanwe zuru oke. Ọ bụghị ihe niile, ọ naghi agba ahụ na-enyocha ya n'onye mmadụ dị ndụ n'ụzọ ziri ezi dị ka ndị mmadụ chọrọ, na ọ nweghị ule ọ bụla taa nwere ike ịnye onye ahụ ụbọchị mmezi nkeonye ahụ. Jiri ya dị ka ụkpụrụ *Recovery Kernel* na-akpọrọ gị iji jiri ihe ọ bụla n'ime sayensị ahụ – dị ka otu ihe omume ziri ezi, na-eto, na-abụkwa otu akụkụ nke ihe zuru oke, ọ bụghị. dị ka ikpe.

Ọrụ ọzọ a na-agụ na usoro a: Olee otú esi etolite n'ihe ọṅụ, Olee otú esi etolite n'ọ́pia, Olee otú esi etolite n'ọ́pia cocaine, na Akwụkwọ Ndụmọdụ zuru oke (Voluum III — Mmetụta na-adịghị mma na ọnụ, na Voluum I — Mbido mgba ọrịa na ihe ndụ).